

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

L35 ANSWER 4 OF 17 WPIDS COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD
 AN 2000-246648 [21] WPIDS
 DNC C2000-074687

TI Pharmaceutical and dietetic product contains quaternary ammonium compound and/or S-adenosyl-methionine, useful for treatment of oxygen deficiency and energy metabolism disorders and NSAID side effects.

DC B05 D13
 IN BOROS, M; GHYCZY, M
 PA (GHYC-I) GHYCZY M
 CYC 88

PI WO 2000012071 A2 20000309 (200021)* DE 38p A61K031-00
 RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC
 MW NL OA PT SD SE SL SZ UG ZW
 W: AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CR CU CZ DE DK DM
 EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ
 LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD
 SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW
 DE 19839441 A1 20000302 (200024) 5p A61K031-52
 DE 19839443 A1 20000302 (200024) 8p A61K031-52
 AU 2000010295 A 20000321 (200031) A61K031-00
 ADT WO 2000012071 A2 WO 1999-DE2691 19990827; DE 19839441 A1 DE
 1998-19839441 19980829; DE 19839443 A1 DE 1998-19839443 19980829; AU
 2000010295 A AU 2000-10295 19990827
 FDT AU 2000010295 A Based on WO 200012071
 PRAI DE 1999-19919979 19990430; DE 1998-19839441 19980829; DE 1998-19839443
 19980829
 IC ICM A61K031-00; A61K031-52
 ICS A23K001-16; A23L001-30; A61K007-48; A61K031-60;
 A61K031-685

AB WO 200012071 A UPAB: 20000531
 NOVELTY - Pharmaceutical and/or dietetic product contains a quaternary ammonium compound and/or S-adenosyl-methionine.
 DETAILED DESCRIPTION - Pharmaceutical and/or dietetic product, especially for the prevention and treatment of disorders and damage caused by a deficient oxygen supply or of side effects of anti-inflammatory drugs as well as for the prevention and treatment of energy metabolism disorders, contains:
 (A) at least one compound (I) containing at least one quaternary ammonium functional group of formula (a); and/or:
 (B) S-adenosyl-methionine.
 USE - The pharmaceutical product is useful for the prevention and treatment of inflammatory and osteoarthritic diseases, pain, fever, CNS degeneration, cardiac infarction, asphyxia, stroke as well as for the prevention of blood platelet aggregation. It can also be used to slow the natural aging process. The dietetic product may be formulated as a food supplement. e.g. in pastries, milk products, soups or corn flakes. Both pharmaceutical and dietetic products are suitable for human and animal use.
 ADVANTAGE - None given.

Dwg.0/1
 TECH WO 200012071 A2UPTX: 20000502
 TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Compound: (I) is a natural compound found in aerobic cells, especially: (a) betaine, (b) acetylcholine, (c) choline, (d) glycerophosphocholine, (e) phosphatidylcholine, (f) lysophosphatidylcholine, (g) carnitine, (h) acylcarnitine, (i) a sphingomyelin or one of their derivatives.
 Preferred Product: Components (A) and/or (B) are present in the

pharmaceutical product in an amount of 10-90% and in a dietetic product in an amount of 0.1-80%. The pharmaceutical product also contains a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), especially acetylsalicylic acid, diclofenac, ibuprofen, indomethacin or piroxicam. In this case, compound (I) is especially betaine which is present either together with a fatty acid salt or in the form of a betaine fatty acid salt. When a betaine fatty acid salt is present, its molar ratio to NSAID is 0.1:1-5:1 (especially 0.5:1-2:1). The fatty acid salt contains 12-18C. Betaine laurate, myristate, palmitate, stearate, oleate and linolate are preferred salts. The pharmaceutical products contain betaine palmitate and acetylsalicylic acid. Component (A) can also comprise a mixture of lipophilic compounds, especially (e) and (f), and hydrophilic compounds (I), especially (a), (b), (c), (d) or (g), particularly in a weight ratio of 10:1-1:10.

FS CPI
MC CPI: B04-B01B; B04-B03A; B05-B01P; B06-D01; B06-F03; B10-A22;
B10-B02D; B10-B04A; B10-C03; B10-C04C; B14-C01; B14-C03;
B14-C04; B14-C09A; B14-E11; B14-F01B; B14-F04; B14-J01;
B14-J01A4; B14-K01; B14-N16; D03-H01T2



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : <p style="text-align: center; font-weight: bold;">A61K 31/00</p>	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/12071 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. März 2000 (09.03.00)											
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02691 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">198 39 441.1</td> <td style="width: 30%;">29. August 1998 (29.08.98)</td> <td style="width: 40%;">DE</td> </tr> <tr> <td>198 39 443.8</td> <td>29. August 1998 (29.08.98)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>199 19 979.5</td> <td>30. April 1999 (30.04.99)</td> <td>DE</td> </tr> </table> (71)(72) Anmelder und Erfinder: GHYCZY, Miklos [DE/DE]; Im Rapsfeld 23, D-50933 Köln (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOROS, Mihaly [HU/HU]; Bolor Utca 10, H-6722 Szeged (HU). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02691 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">198 39 441.1</td> <td style="width: 30%;">29. August 1998 (29.08.98)</td> <td style="width: 40%;">DE</td> </tr> <tr> <td>198 39 443.8</td> <td>29. August 1998 (29.08.98)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>199 19 979.5</td> <td>30. April 1999 (30.04.99)</td> <td>DE</td> </tr> </table> (71)(72) Anmelder und Erfinder: GHYCZY, Miklos [DE/DE]; Im Rapsfeld 23, D-50933 Köln (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOROS, Mihaly [HU/HU]; Bolor Utca 10, H-6722 Szeged (HU). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE).	198 39 441.1	29. August 1998 (29.08.98)	DE	198 39 443.8	29. August 1998 (29.08.98)	DE	199 19 979.5	30. April 1999 (30.04.99)	DE	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02691 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;">198 39 441.1</td> <td style="width: 30%;">29. August 1998 (29.08.98)</td> <td style="width: 40%;">DE</td> </tr> <tr> <td>198 39 443.8</td> <td>29. August 1998 (29.08.98)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>199 19 979.5</td> <td>30. April 1999 (30.04.99)</td> <td>DE</td> </tr> </table> (71)(72) Anmelder und Erfinder: GHYCZY, Miklos [DE/DE]; Im Rapsfeld 23, D-50933 Köln (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOROS, Mihaly [HU/HU]; Bolor Utca 10, H-6722 Szeged (HU). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE).	198 39 441.1	29. August 1998 (29.08.98)	DE	198 39 443.8	29. August 1998 (29.08.98)	DE	199 19 979.5	30. April 1999 (30.04.99)	DE	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
198 39 441.1	29. August 1998 (29.08.98)	DE											
198 39 443.8	29. August 1998 (29.08.98)	DE											
199 19 979.5	30. April 1999 (30.04.99)	DE											
(54) Title: PHARMACEUTICAL AND/OR DIET PRODUCT (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHES UND/ODER DIÄTETISCHES PRODUKT (57) Abstract <p>Disclosed is a pharmaceutical and/or diet product, especially for prophylaxis and/or therapy of diseases or disorders caused by insufficient and/or lack of oxygen supply, secondary effects of anti-inflammatory active substances and/or prophylaxis and/or therapy of disorders of the energy metabolism, wherein the pharmaceutical or diet product: a) contains at least one compound, having at least one functional group of the general formula (I): $-(CH_2)_2-N^{\oplus}-(CH_3)_3$, b) and/or having S-adenosyl methionine.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird ein pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen bzw. Schädigungen, hervorgerufen durch unzureichende und/oder fehlende Sauerstoffversorgung, von Nebenwirkungen von entzündungshemmenden Wirkstoffen und/oder zur Prophylaxe und/oder Therapie von Störungen des Energiestoffwechsels beschrieben, wobei das pharmazeutische bzw. diätetische Produkt a) mindestens eine Verbindung, die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel (I): $-(CH_2)_2-N^{\oplus}-(CH_3)_3$ enthält, b) und/oder S-Adenosylmethionin aufweist.</p>													

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5 **Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt mit den Merkmalen des Oberbegriffs des Patentanspruchs 1.

10

Die Energie, die aerobe Lebewesen, so insbesondere Säugtiere und Menschen, für ihre Existenz benötigen, wird durch die chemische Energie geliefert, die mit der Nahrung aufgenommen und in eine brauchbare Form in einem zweistufigen Prozeß im Körper umgewandelt wird.

15

Nahezu alle Energie, die aus der Verbrennung dieser chemischen Energie, d.h. aus Kohlenhydrate, Fetten und anderen Nährstoffen zur Verfügung steht, wird zunächst einmal in Gestalt energiereicher Elektronen gespeichert. Diese werden in den Mitochondrien durch spezielle Biomoleküle von den Substraten übernommen, wobei die Biomoleküle reduzierende Eigenschaften besitzen, d.h. sie können z.B. Wasserstoff unter Freisetzung von Energie an ein entsprechendes Substrat abgeben. Als spezielle Biomoleküle oder reduktive Äquivalente sind beispielsweise insbesondere Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD^+), Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP^+) und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) zu nennen. Die zuvor genannten Biomoleküle übernehmen in der ersten Stufe der Energieumwandlung jeweils zwei Elektronen zusammen mit einem Wasserstoff und werden in die reduziert Form NADH , NADPH bzw. FADH_2 umgewandelt. Eine derartige Zwischenstufe der Energie ist jedoch für aerobe Lebewesen nur begrenzt nutzbar.

35

In der zweiten Stufe geben diese Wasserstoff- und Elektronen-tragenden reduzierten Biomoleküle ihre Elektronen an die ersten Enzyme der Atmungskette ab. Am Ende dieser Re-

aktionskette reagieren die Elektronen mit Sauerstoff, wodurch Wasser gebildet wird. Diese Atmungskette ist der energieliefernde Apparat der Mitochondrien und besteht aus verschiedenen Proteinen und Molekülen, die an der wohlgeordneten Folge von Elektronenübergängen innerhalb der inneren Mitochondrienmembran beteiligt sind. Hierdurch wird in den Mitochondrien durch Oxidation der verschiedenen Nährstoffe Adenosintriphosphat (ATP) erzeugt, das der wichtigste Energielieferant des intermediären Stoffwechsels ist, da hierbei die Energie in Form von energiereichen Phosphatverbindungen im ATP-Molekül gespeichert ist.

So werden also beispielsweise im Verlaufe des Abbaus eines Kohlehydratmoleküls zu CO_2 in den Mitochondrien in der ersten Stufe Elektronen freigesetzt und diese Energie wird in Form von Wasserstoff (Protonen und Elektronen) von speziellen Biomolekülen gebunden und in der zweiten Stufe über eine Reaktionskette auf O_2 übertragen, das letztendlich zu Wasser reduziert wird.

Der zuvor geschilderte Prozeß ist allen aeroben Zellen gemeinsam. Störungen in diesem grundlegenden Prozeß manifestieren sich als unterschiedliche Phänomene sowohl auf zelluläre Ebene als auch in verschiedenen Organen und letztendlich auch im gesamten Organismus. In der Zelle können beispielsweise unterschiedliche Organellen geschädigt werden, wobei die betroffenen Zellen die Schädigung an die Organe und an den Organismus weitergeben können. Mit anderen Worten führen somit Störungen in der Energieumwandlung in der Zelle zu unterschiedlichsten Krankheitsbildern sowie zur Alterung und insbesondere zur vorzeitigen Alterung des menschlichen oder tierischen Organismus.

Bisher wurde angenommen, daß Krankheiten oder das vorzeitige Altern, die ihren Ursprung in den gestörten Mitochondrien haben, durch die Sauerstoffradikale ausgelöst werden. Diese Sauerstoffradikale entstehen als Nebenprodukte

bei einer gestörten zweiten Stufe der Energieumwandlung und sollen für die oxidative Zerstörung von Membranen der Mitochondrien verantwortlich sein (Weindruch, 1996, Spektrum der Wissenschaft, S. 74 ff.). Neben einer Schädigung
5 der Proteine und Lipide sollen diese Sauerstoffradikale auch die Erbsubstanz irreparabel schädigen können. Dies soll dann nach der herrschenden Meinung dazu führen, daß die ATP-Synthese im Gehirn, im Herz und in der Skelettmuskulatur sowie in anderen Organen zeitweise oder dauerhaft
10 geschwächt wird, so daß hierin die Ursache für degenerative Erkrankungen sowie für eine entsprechende Alterung zu sehen sei.

In den letzten Jahren sind deshalb große Anstrengungen
15 unternommen worden, Substanzen zu finden, die die Störungen in der Energieumwandlung in der Zelle verhindern oder die die Folgen der bereits eingetretenen Störungen minimieren können. Ausgangspunkt dieser Überlegungen war die Annahme, daß angeblich Sauerstoffradikale Auslöser der zu-
20 vor genannten Störungen und Erkrankungen sind, so daß die diesbezüglichen Ansätze darauf beruhen, entsprechende Antioxidantien zu verwenden. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind jedoch bis heute nicht überzeugend.

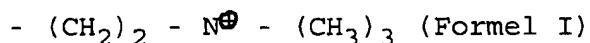
25 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt zur Verfügung zu stellen, das insbesondere geeignet ist, eine Vielzahl von Erkrankungen, deren Ursache in einer gestörten und/oder fehlenden Energieumwandlung liegen, wirksam zu
30 behandeln.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt mit den kennzeichnenden Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

35

Das erfindungsgemäße pharmazeutisches und/oder diätetische Produkt, das insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen bzw. Schädigungen, hervorgerufen

durch eine unzureichende und/oder fehlende Sauerstoffversorgung (Ischemie), zur Therapie und/oder zur Prophylaxe von Nebenwirkungen von entzündungshemmenden Wirkstoffen und/oder zur Prophylaxe und/oder Therapie von Störungen
5 des Energiestoffwechsels, einsetzbar ist, weist mindestens eine Verbindung auf, die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel I enthält



10

und/oder die wenigstens als Verbindung S-Adenosylmethionin aufweist. Mit anderen Worten ist das Wesentliche des erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder diätetischen Produktes darin zu sehen, daß in diesem Produkt bewußt S-
15 Adenosylmethionin und/oder mindestens eine Verbindung, die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel I enthält, zugesetzt wird.

Überraschend hat sich gezeigt, daß S-Adenosylmethionin
20 und/oder eine Verbindung, die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel I aufweist, hervorragend geeignet ist, die bei einer Störung der Energieumwandlung im menschlichen oder tierischen Körper zu viel erzeugten Elektronen und/oder die an der falschen Stelle erzeugten
25 Elektronen und/oder die fehlende oder zu geringe Sauerstoffzufuhr abzupuffern. Diese Elektronen und/oder diese gestörte Sauerstoffzufuhr ist bzw. sind aufgrund der Erkenntnis der vorliegenden Erfindung letztendlich für eine Schädigung der Zellen und damit auch für eine Organ- und
30 Organismusschädigung verantwortlich. Das in dem erfindungsgemäßen Produkt vorhandene S-Adenosylmethionin oder die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel I aufweisende Verbindung fungiert überraschend mittels der darin enthaltenen mindestens einen Methylgruppe
35 als Elektronenakzeptor und als Sauerstoffersatz und fängt somit überschüssige, für den Stoffwechsel nicht benötigte Elektronen ab, wobei diese Methylgruppe bzw. die entsprechenden Methylgruppen in unschädliches Methan umgewandelt

wird bzw. werden, so daß es bei Anwendung des erfindungsgemäßen Produktes zu keiner Schädigung der Zellen, Organe oder des Organismus kommt.

5 Diese zuvor bei dem erfindungsgemäßen Produkt beschriebene Wirkung ist für den Durchschnittsfachmann um so erstaunlicher, da S-Adenosylmethionin und auch Verbindungen mit der funktionellen Gruppe gemäß Formel I an sich sehr stabil sind und nur unter sehr extremen thermischen Bedingungen
10 außerhalb des Organismus zerfallen.

Überraschend konnte desweiteren festgestellt werden, daß das erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder diätetische Produkt somit besonders wirksam eine Zellschädigung, eine
15 hiernach folgende Organ- und eine anschließende Organismusschädigung verhindert, wenn aufgrund einer Unterbrechung der äußeren Sauerstoffzufuhr, beispielsweise bei einer Erstickung, bei einer Unterbrechung oder Störung des inneren Sauerstofftransportes, beispielsweise bei einem
20 Herzinfarkt, einer Thrombose oder eines Risses eines Gefäßes, und/oder bei einer Störung und/oder bei einer ungenügenden zellulären Sauerstoffversorgung überschüssige Elektronen vorhanden sind. Von daher ist es auch verständlich, daß das erfindungsgemäße pharmazeutische
25 und/oder diätetische Produkt hervorragend dazu geeignet ist, die natürliche Alterung des menschlichen oder tierischen Organismus zu verlangsamen, Nebenwirkungen von nicht-steriodalen entzündungshemmenden Wirkstoffen zu unterdrücken, kritische Situationen bei akuten Erstickungszuständen und/oder bei Thrombosen, Herzinfarkten oder
30 Gehirnschlägen zu vermeiden. Dies hängt damit zusammen, daß im Unterschied zu der aus dem Stand der Technik zu entnehmenden und vorstehend wiedergegebenen Auffassung das erfindungsgemäße Produkt nicht darauf abstellt,
35 Sauerstoffradikale abzufangen und unschädlich zu machen, wie es idealerweise durch die Verwendung von Antioxidantien beim Stand der Technik versucht wurde, sondern stattdessen die Vorstufe, die zu den Sauerstoffradikalen führt,

zu verhindern. Dies wird erfindungsgemäß dadurch erreicht, daß überschüssige, für den Stoffwechsel nicht benötigte Elektronen abgefangen bzw. bei zu geringer Sauerstoffzufuhr entsprechende Sauerstoffersatzgruppen zur Verfügung
5 gestellt werden.

Zusammenfassend ist somit festzuhalten, daß das erfindungsgemäße Produkt in wirkungsvoller Weise verhindert, daß Sauerstoffradikale überhaupt gebildet werden. Von daher greift das erfindungsgemäße Produkt im biologischen
10 Zyklus in eine Vorstufe, d.h. in einer solchen Stufe, in denen Elektronen im Überschuß vorhanden oder diese Elektronen fehlgeleitet sind, ein, so daß dementsprechend diese eliminiert werden und somit nicht mehr zur Verfügung
15 stehen, um Sauerstoffradikale auszubilden. Bedingt dadurch, daß das erfindungsgemäße Produkt dann nach Abfangen der überschüssigen energiereichen Elektronen diese in nicht toxische Metaboliten und Methan umwandelt, wird in besonders wirksamer Weise bei Anwendung des erfindungsge-
20 mäßigen Produktes eine Schädigung der Zellen, der Organe und des Organismus verhindert. Daß bei Anwendung des erfindungsgemäßen Produktes und beim Vorhandensein von überschüssigen Elektronen in aeroben Zellen Methan gebildet wird, das dementsprechend mit der Atmung ausgeatmet wird,
25 ist für die Fachwelt äußerst verwunderlich, zumal diese bisher davon ausgeht, daß nur anaerobe Bakterien dieses Methan erzeugen können.

Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung soll der Begriff
30 pharmazeutisches Produkt alle solche Produkte abdecken, die zur Prophylaxe und Therapie von Menschen und Tieren verwendet wird, wobei auch Hautpflegemittel und Kosmetika unter diesen Begriff fallen. Diätetische Produkte sollen
35 alle solche Produkte abdecken, die im Rahmen der Nahrungsaufnahme von Mensch und Tier zu sich genommen werden, wobei hier insbesondere auch Nahrungsergänzungsmittel, spezielle Back- und Teigwaren, Milchprodukte, Corn flakes sowie weitere, mit der zuvor beschriebenen Verbindung, die

wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel I enthält und/oder mit S-Adenosylmethionin versetzte und für den menschlichen bzw. tierischen Verzehr geeignete Produkte, so beispielsweise Suppen, Instantpulver, Granulate, Kaudragees o. dgl., zuzurechnen sind.

Bezüglich der in dem erfindungsgemäßen Produkt enthaltenen Verbindung ist festzuhalten, daß vorzugsweise die Verbindung, die mindestens eine funktionelle Gruppe der vorstehend wiedergegebenen allgemeinen Formel I enthält, eine solche Verbindung ist, die natürlich in aeroben Zellen vorhanden ist. Ausdrücklich soll jedoch an dieser Stelle betont werden, daß die erfindungsgemäßen Produkte als Verbindung nicht solche chemischen Komponenten aufweisen sollen, die in der Technik im großen Umfang als quaternäre Ammoniumverbindungen bezeichnet werden und die synthetische grenzflächenaktive Substanzen darstellen.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die erfindungsgemäßen Produkte als Verbindung Betain, Acetylcholin, Cholin, Glycerophosphocholin, Phosphatylcholin, Lysophosphatidylcholin, Carnitin, Acylcarnitin, Sphingomyeline jeweils allein oder in Mischung untereinander und/oder Derivate hiervon enthalten.

Abhängig vom jeweiligen Anwendungszweck und der gewählten Darreichungsform richtet sich bei den erfindungsgemäßen Produkten die Konzentration der in dem erfindungsgemäßen Produkt enthaltenen Verbindung mit der in Formel I wiedergegebenen funktionellen Gruppe und/oder dem S-Adenosylmethionin. Wird das erfindungsgemäße Produkt als pharmazeutisches Produkt formuliert, so variiert die Konzentration zwischen 10 % und 90 %, vorzugsweise zwischen 20 % und 70 %, jeweils bezogen auf das Gewicht des anwendungsfertigen Produktes, wo hingegen entsprechende diätetische Produkte insbesondere die Verbindung und/oder das S-Adenosylmethionin in einer Konzentration zwischen 0,1 % und 80 %, vorzugsweise zwischen 1 % und 10 %, jeweils bezogen auf

das Gewicht des anwendungsfertigen Produktes, aufweisen.

Eine besonders geeignete und vorteilhafte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes sieht
5 vor, daß hierbei das pharmazeutische Produkt neben der Verbindung und/oder dem S-Adenosylmethionin desweiteren mindestens einen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff aufweist. Hierbei ist diese Ausführungsform des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes in hohem Maße
10 geeignet, Nebenwirkungen, hervorgerufen durch den nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff, wirksam zu vermeiden. Völlig unerwartet und überraschend konnte festgestellt werden, daß eine derartige Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Produktes insbesondere die bei einer wiederholten Einnahme von nicht-steroidalen entzündungshem-
15 menden Wirkstoffen bekannten Nebenwirkungen, wie beispielsweise Magenschmerzen, Sodbrennen, Magenbluten, Magenschleimhautentzündungen und/oder Magengeschwüren, besonders wirksam verhindert, so daß entsprechende pharmazeutische Produkte, die neben den nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen mindestens eine Verbindung mit mindestens einer funktionellen Gruppe der allgemeinen
20 Formel I und/oder S-Adenosylmethionin aufweisen, besonders geeignet sind, über einen längeren Zeitraum oder sogar als Dauermedikamentation darzureichen, ohne daß es dabei bei
25 den an sich bekannten und gefürchteten sowie vorstehend wiedergegebenen Nebenwirkungen kommt.

Bei einer besonders vorteilhaften Weiterbildung der zuvor
30 beschriebenen Ausführungsform des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes weist diese Ausführungsform als Verbindung eine Mischung aus Betain mit mindestens einem Fettsäuresalz auf, wobei es von besonderem Vorteil ist, wenn hier eine Verbindung ausgewählt wird, die ein Fettsäuresalz des Betains darstellt.
35

Vorzugsweise wird hierbei als Fettsäuresalz ein solches Salz ausgewählt, bei dem die zugrundeliegende Fettsäure

zwischen 12 bis 18 Kohlenstoffatomen aufweist.

Besonderes geeignete Fettsäuresalze des Betains stellen Betainlaurat, Betainmyristat, Betainpalmitat, Betainstearat, Betainoleat und Betainlinolat, jeweils allein oder in Mischung, dar. Hier konnte überraschend festgestellt werden, daß insbesondere diese zuvor konkret genannten Fettsäuresalze des Betains trotz ihrer relativ schlechten Wasserlöslichkeit eindeutig und anhaltend die Nebenwirkungen von nicht-steroidalen Wirkstoffen unterdrücken, wie dies nachfolgend noch bei den Ausführungsbeispielen im Detail beschrieben ist.

Bezüglich des molaren Mischungsverhältnisses des Fettsäuresalzes des Betains zum nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff ist festzuhalten, daß dieses molare Mischungsverhältnis vorzugsweise zwischen 0,1:1 bis 5:1 und insbesondere zwischen 0,5:1 bis 2:1 variiert.

Vorzugsweise weist das erfindungsgemäße pharmazeutische Produkt als nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin und/oder Piroxicam auf, wobei sich die zuvor beschriebenen Vorteile insbesondere bei den vorstehend angegebenen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen im verstärkten Maße zeigen.

Eine besondere und vorteilhafter einzusetzende spezielle Ausgestaltung des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes sieht vor, daß hier als Fettsäuresalz des Betains Betainpalmitat und als nicht-steroidaler entzündungshemmender Wirkstoff Acetylsalicylsäure enthalten ist. Das molare Mischungsverhältnis dieser beiden zuvor genannten konkreten Bestandteile variiert dann in dieser speziellen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes zwischen 0,1:1 bis 5:1, insbesondere zwischen 0,5:1 bis 2:1. Hier hat sich gezeigt, daß eine derartige spezielle Ausführungsform des erfindungsgemäßen pharmazeuti-

schen Produktes besonders wirksam die insbesondere bei einer längeren Darreichung von Acetylsalicylsäure auftretenden Nebenwirkungen, wie beispielsweise Entzündungen des Magens oder das Auftreten von Magenblutungen, verhindern.

5

Wie bereits vorstehend ausgeführt ist, wird das erfindungsgemäße pharmazeutische Produkt vorzugsweise zur Prophylaxe und/oder Therapie von entzündlichen Krankheiten, Neurodegeneration des zentralen Nervensystems, osteoarthritischen Erkrankungen, zur Verhinderung der Blutplättchenaggregation und zur Behandlung von Schmerzen oder Fieber verwendet, wobei derartige Produkte dann ggf. entsprechende zusätzliche Wirkstoffe aufweisen können, so zum Beispiel bei einer Applikation des erfindungsgemäßen Produktes zur Behandlung von Schmerzen oder Fieber die zuvor genannten nicht-steroidalen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgemische. Ebenso ist das erfindungsgemäße Produkt geeignet, zur Prophylaxe und/oder Therapie von altersbedingter verminderter ATP-Produktion eingesetzt zu werden, so daß durch Anwendung des erfindungsgemäßen Produktes die Alterung und die damit verbundenen Begleiterkrankungen erheblich verlangsamt bzw. reduziert werden.

Insbesondere wird das erfindungsgemäße pharmazeutische Produkt in einer solchen Konzentration zur Therapie und/oder Prophylaxe der zuvor genannten konkreten Erkrankungen derart angewendet, daß das insbesondere in dem erfindungsgemäßen Produkt enthaltene Betain, Fettsäuresalz des Betains, Acetylcholin, Cholin, Carnitin, Acylcarnitin, S-Adenosylmethionin bzw. die Mischungen oder deren Derivate in einer täglichen Dosis von 2 mg bis 30 mg pro kg Körpergewicht dargereicht werden kann.

Weist hingegen das erfindungsgemäße pharmazeutische Produkt Glycerophosphocholin, Phosphatidylcholin, Lysophosphatidylcholin, Sphingomyeline, Mischungen und/oder Derivate der zuvor genannten konkreten Verbindungen auf, so wird diese Ausführungsform des erfindungsgemäßen Produktes

derart dargereicht, daß seine tägliche Dosis vorzugsweise zwischen 8 bis 60 mg pro kg Körpergewicht variiert.

Bei einer anderen Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Produktes wird dieses als diätetische Produkt verwendet, wobei bereits eingangs definiert ist, was im Sinne der vorliegenden Anmeldung unter diätetischen Produkt zu verstehen ist. Insbesondere kann das erfindungsgemäße Produkt dann auch als Nahrungsergänzungsmittel für Mensch oder Tier dargereicht werden, wobei vorzugsweise hierbei dieses Nahrungsergänzungsmittel Betain, Fettsäuresalz des Betains, Acetylcholin, Cholin, Carnitin, Acylcarnitin, S-Adenosylmethionin und/oder Mischungen und/oder Derivate in einer solchen Konzentration enthält, daß eine tägliche Dosis zwischen insbesondere 2 mg bis 30 mg pro kg Körpergewicht einfach und unproblematisch dargereicht werden kann.

Enthält hingegen ein derartiges als Nahrungsergänzungsmittel Glycerophosphocholin, Phosphatidylcholin, Lysophosphatidylcholin, Sphingomyeline, Mischungen und/oder Derivate der zuvor genannten konkreten Verbindungen, so ist insbesondere darauf zu achten, daß derartige Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen Produktes so dargereicht werden, daß die tägliche Dosis zwischen etwa 8 mg bis etwa 60 mg pro kg Körpergewicht variiert.

Bezüglich der galenischen Formulierung des erfindungsgemäßen Produktes ist festzuhalten, daß die Ausführungsformen, die als pharmazeutische Produkte dargereicht werden, eine solche galenische Formulierung aufweisen, daß sie oral, parenteral oder topisch applizierbar sind. Solche Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes, die S-Adenosylmethionin enthalten, werden vorzugsweise so formuliert, daß sie injizierbar sind und vorzugsweise intravenös gegeben werden können.

Eine weitere, besonders vorteilhafte Ausgestaltung des erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder diätetischen

5 Produktes weist als Verbindung eine Mischung aus lipophilen und hydrophilen Verbindungen auf, wobei die diesbezüglichen lipophilen und auch die hydrophilen Verbindungen jeweils mindestens eine funktionelle Gruppe der vorstehend genannten Formel I aufweisen.

10 Vorzugsweise werden bei einer Weiterbildung des zuvor beschriebenen erfindungsgemäßen pharmazeutischen und/oder diätetischen Produktes als lipophile Verbindung Lysophosphatidylcholin und/oder Phosphatidylcholin und als hydrophile Verbindung Betain, Caritin, Glycerophosphocholin, Cholin und/oder Acetylcholin ausgewählt.

15 Bezüglich der Massenverhältnisse von lipophiler Verbindung zu hydrophiler Verbindung ist festzuhalten, daß dieses insbesondere zwischen 10:1 und 1:10 variiert.

20 Vorteilhafte Weiterbildungen des erfindungsgemäßen Produktes sowie der erfindungsgemäßen Verwendung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

25 **Ausführungsbeispiel 1**

Herstellung eines pharmazeutischen Produktes in Tablettenform, enthaltend Acetylsalicylsäure und Betain

30 Zur Herstellung einer ersten Ausführungsform in Tablettenform wurde Betain in Form von Betain-HCl oder Betaindihydrogencitrat mit mikrokristalliner Cellulose trocken vermischt, wobei die diesbezüglichen Mengen in der Tabelle 1 wiedergegeben sind.

35 10 Gew.% der in der Tabelle 1 angegebenen getrockneten Stärke wurde in derselben Menge kalten Wassers suspendiert, anschließend mit 30 bis 35 l siedendem Wasser übergossen und unter Rühren verkleistert. Die beiden zuvor ge-

nannten Mischungen wurden hiernach feucht granuliert, wobei so lange Wasser zugegeben wurde, bis sie ausreichend feucht plastisch sind. Anschließend wurde die Masse durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 5 mm geschlagen und bei 50 °C getrocknet, bis ein Restfeuchtegehalt von 2 bis 3 % erreicht wurde. Danach wurde das trockene Granulat durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1 mm homogenisiert. Zu dem so hergestellten Granulat wurde dann zunächst die kristalline Acetylsalicylsäure und anschließend als äußere Phase die restliche getrocknete Stärke und das Stearinsäurepulver hinzugemischt. Auf einer handelsüblichen Tablettenmaschine wurden Tabletten von unterschiedlichen Gewichten hergestellt, wobei die Inhaltsstoffe der Tabletten a bis d in der Tabelle 1 und 1A wiedergegeben sind.

Tabelle 1

Zusammensetzungen, jeweils bezogen auf ein 1 kg

20	Formulierung				
	Substanz	a	b	c	d
	Acetylsalicylsäure				
	kristallin	80,0	160,0	80,0	80,0
	Betain	160,0	160,0		
25	Betain HCl			181,82	
	Betaindihydrogencitrat				236,8
	Cellulose PH 101				
	mikrokristallin	15,0		20,0	
	Cellulose PH 102				
30	mikrokristallin		30,0		30,0
	Maisstärke	23,25			30,2
	Kartoffelstärke		48,0		
	Weizenstärke			35,68	
	Stearinsäure plv.	1,75	2,0	2,5	3,0

Tabelle 1A

Wirkstoffkonzentration in den Tabletten a bis d

5	Formulierung	Tabletten	ASS	Betain
		gewicht in g	in mg	in mg
	a	175	50	100
	a	350	100	200
	b	250	100	100
10	c	200	50	100
	c	400	100	200
	d	475	100	100

15 **Ausführungsbeispiel 2**

Herstellung des pharmazeutischen Produktes mit dem Wirkstoff Diclofenac und Betain

20 Diclofenac-Na, Betain (Betain HCl oder Betainhydrogencitrat), Citronensäure und mikrokristalline Cellulose wurden in einem Mischgerät trocken gemischt. Diese Mischung wurde mit einer 6 %igen (Gewichtsprozent) Gelatinelösung oder einer 10 %igen (Gewichtsprozent) Povidonlösung, jeweils in Wasser feucht granuliert, wobei die Masse so lange mit 25 kleinen Mengen von Wasser ergänzt wurde, bis sie hinreichend feucht plastisch war. Anschließend wurde die Masse durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 5 mm geschlagen und bei 65 °C getrocknet, bis eine Restfeuchte von 3 bis 5 Gew.% resultierte. Hiernach wurde das getrocknete Granulat 30 durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1 mm homogenisiert. Zu diesem Granulat wurde zunächst die in Tabelle 2 angegebene Stärke und anschließend als äußere Phase Magnesiumstearat zugemischt. Die so hergestellte Mischung wurde in Tablettenmaschinen zu Tabletten verpreßt.

Tabelle 2

Zusammensetzungen, jeweils bezogen auf ein 1 kg

5	Substanz	Formulierung				
		a	b	c	d	e
	Diclofenac-Na	25,0	50,0	50,0	50,0	25,0
	Betain	100,0	200,0			
	Betain HCl			113,64		
10	Betaindihydrogencitrat				295,95	295,95
	Citronensäure				10,0	
	Cellulose PH 101 oder PH 102 mikrokristallin	39,0	20,0	30,0	10,0	35,0
	Gelatine	3,0		3,5		5,0
15	Povidone 25		10,0		10,0	
	Mais-, Kartoffel- oder Weizenstärke	31,5	17,0	30,86	20,55	35,55
	Magnesiumstearat	1,5	3,0	2,0	3,5	3,5
20	Das Verhältnis Diclofenac-Na zu Betain ist in der Tabelle 2A nochmals zusammengefaßt.					

Tabelle 2A

Wirkstoffkonzentration in den Tabletten a bis d

25	Formulierung	Tabletten	Diclofenac-Na	Betain
		gewicht in g	in mg	in mg
	a	200	25	100
	b	300	50	200
30	c	230	50	100
	d	400	50	100
	e	400	25	100

Die vorteilhafte Wirksamkeit des beanspruchten pharmazeutischen Produktes wurde durch die folgenden pharmakologischen Versuche bewiesen.

Histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut aus behandelten Ratten

Bei den Versuchen wurden Wistar-Ratten (Körpergewicht 290 g- 320 g) verwendet und in drei Gruppen mit je fünf Tieren aufgeteilt. Die Ratten wurden einen Tag vor Beginn der Versuche mit kohlehydratreicher Diät gehalten. Bei den Tieren wurde eine subakute Gastritis dadurch ausgelöst, daß ihnen unter Narkose für drei Tage dreimal täglich eine Testflüssigkeit verabreicht wurde, die mittels einer Kunststoffkanüle direkt in den Magen gespült wurde.

Die Versuchstiere der ersten Gruppe erhielten eine Testflüssigkeit, deren Konzentration an Wirkstoff so hoch war, daß den Tieren 200 mg Acetylsalicylsäure/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Den Versuchstieren der zweiten Gruppe wurden 200 mg Acetylsalicylsäure/kg Körpergewicht und 100 mg Betainpalmitat/kg Körpergewicht und den Tieren der dritten Gruppe wurden 200 mg Acetylsalicylsäure/kg Körpergewicht und 100 mg Betaindihydrogencitrat/kg Körpergewicht verabreicht.

Das hierfür eingesetzte Betainpalmitat wurde frisch hergestellt, in dem 10 mM Betain gelöst in 30 ml Methanol, mit 10 mM Palmitinsäure, gelöst in 30 ml Aceton, vermischt wurde. Die Lösung wurde getrocknet und in Äther gewaschen. Man liess das so erhaltene Präzipitat absetzen, das nochmals gewaschen und schließlich filtriert wurde.

Zwei Stunden nach der letzten Behandlung wurde den Versuchstieren der Magen entnommen und längs der großen Kurvatur geöffnet, der mit einer Salzlösung vorsichtig gespült und auf eine Korkplatte gespannt wurde. Die makroskopisch sichtbaren Schädigungen der Magenschleimhaut stellten sich als Schwärzungen des zerstörten Gewebes dar. Die Schädigung wurden am nativen Präparat flächenmäßig mittels Oberflächenabtastung mit einem computergestützten Bildanalysiersystem (PICTRON Pft, Budapest, Ungarn) ausge-

wertet.

In der nachfolgenden Tabelle 3 werden die Ergebnisse des
 zuvor wiedergegebenen Versuches dargestellt. Die Schädigungen der Magenschleimhaut der Mägen der einzelnen Versuchstiere wurde als Fläche ausgemessen und als Bruchteil der Gesamtfläche der Magenschleimhaut, d.h. geschädigte Fläche:Gesamtfläche, berechnet. Die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen (SD) sind ebenfalls in der Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

Schädigung als Bruchteil der Gesamtfläche der Magenschleimhaut

Versuchstier	ASS	ASS + B	ASS + BP
1	0,406	0,243	0,003
2	0,180	0,219	0,009
3	0,497	0,116	0,052
4	0,278	0,195	0,085
5	0,261	-	0,009
Mittelwert	0,324	0,193	0,032
SD	0,126	0,055	0,036

ASS = Testlösung nur mit Acetylsalicylsäure

ASS + B = Testlösung mit Acetylsalicylsäure und Betaindihydrogencitrat

ASS + BP = Testlösung mit Acetylsalicylsäure und Betainpalmitat

SD = Standardabweichung

Um die verschiedenen, nicht-steroidalen entzündungshemmenden weiteren Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen besser miteinander vergleichen zu können, werden die Dosen und die betreffenden Wirkungen wie folgt normiert:

Der Grad der Schädigung der Magenschleimhaut, die durch

die Verabreichung von 200 mg Acetylsalicylsäure/kg Körpergewicht als Einzelsubstanz hervorgerufen wurde, wird als eine Schädigung von 100 % definiert.

- 5 In Tabelle 4 werden die Konzentrationen der anderen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen in mg/kg Körpergewicht angegeben, die die gleiche Schädigung wie die oben beschriebene Behandlung mit Acetylsalicylsäure verursachen. Nach dieser Umrechnung werden die Ergebnisse weiterer Versuche, die mit allen fünf aufgeführten nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen in Kombination mit verschiedenen Fettsäuresalzen des Betains durchgeführt wurden, in Tabelle 5 aufgelistet. Somit werden die durch die verschiedenen Präparate verursachten Schädigungen der Magenschleimhaut als Prozentsatz der durch die Behandlung mit 200 mg Acetylsalicylsäure/kg Körpergewicht (entspricht 100 %) hinsichtlich der verschiedenen Wirkstoffe vergleichbar dargestellt.

20

Tabelle 4

Mengen verschiedener nicht-steroidaler entzündungshemmender Wirkstoffe, die äquivalente Schädigung der Magenschleimhaut verursachen

25	<u>Wirkstoff</u>	<u>äquivalente Wirkstoffmengen (mg/kg KGW)</u>
	Acetylsalicylsäure	200
	Diclofenac	300
	Ibuprofen	200
	Indometacin	30
30	Piroxicam	20

KGW = Körpergewicht

Tabelle 5

- 35 Schädigungen der Magenschleimhaut (in %) nach Behandlung mit den in Tabelle 4 aufgeführten Mengen der entsprechenden Wirkstoffe, entweder als Einzelsubstanz oder in Kombi-

nation mit folgenden Zusatzstoffen: B = wasserlösliches Betainsalz, BP = Betainpalmitat, BS = Betainstearat, BO = Betainoleat

5	Wirkstoff-	ohne				
	<u>Zusatzstoff</u>	<u>Zusatz</u>	<u>B</u>	<u>BP</u>	<u>BS</u>	<u>BO</u>
	Acetylsalicylsäure	100	60	5	7	10
	Diclofenac	100	61	5	8	9
	Ibuprofen	100	69	6	6	7
10	Indometacin	100	65	5	7	5
	Piroxicam	100	69	6	9	8

Aus den oben beschriebenen Versuchen wird deutlich, daß die hervorgerufenen Schädigungen des Magens durch ein pharmazeutisches Produkt, das zusätzlich zu den nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoffen ein wasserlösliches Betainsalz, Betainpalmitat, Betainstearat oder Betainoleat enthält, erheblich verringert wird. Auffallend ist hierbei insbesondere, daß das wasserunlösliche bzw. das in Wasser schwerlösliche Betainpalmitat, Betainstearat, Betainoleat im Vergleich zu Betain alleine noch eine weitere drastische Reduzierung der Schädigung bewirkt.

Verhinderung der Ischemie

Zum weiteren Nachweis der Wirksamkeit wurden Hunde einer pharmakologischen Untersuchung unterworfen. Hier wurden die zur Verfügung stehenden Hunde auf zwei Gruppen aufgeteilt, wobei jede Gruppe neun Hund umfaßte.

Durch Abklemmen der Blutzirkulation des Dünndarmes wurde bei jedem Hund eine Ischemie ausgelöst, wobei die diesbezügliche Schädigung des Gewebes durch eine Verschiebung des pH-Wertes quantifiziert wurde. Eine Absenkung des pH-Wertes bewirkt eine toxisch hohe Konzentration an Protonen im Gewebe, was einer negativen Beeinflussung des Energiestoffwechsels und somit einer Erniedrigung der ATP-Konzentration zur Folge hat, so daß dementsprechend die Zellen

nekrotisch werden.

5 Zur Verhinderung der pH-Wert-Absenkung wurden neun Hunde
während fünf Tage mit einem Produkt behandelt, das dem
Futter zugesetzt wurde, wobei das diesbezügliche Produkt
eine Mischung von Carnitin und Betain (18 mg und 12,5 mg)
enthielt. Hierbei betrug die tägliche Dosis dieses Futter-
zusatzes bei den vorbehandelten Hunde 30,5 mg des Carni-
tin/Betain-Gemisches pro kg Körpergewicht. Die diesbezüg-
liche Kontrollgruppe wurde ohne jeglichen Zusatz, jedoch
10 mit identischem Futter gefüttert.

Das Ergebnis dieses Versuches ist in der folgenden Abbil-
dung dargestellt, wobei die diesbezügliche Abbildung ein-
15 deutlich belegt, daß bei den mit dem Carnitin-/Betain-Ge-
misch vorbehandelten Hunde keine pH-Wert-Absenkung auf-
trat, so daß entsprechend durch die diesbezügliche Vorbe-
handlung eine Ischemie verhindert wird.

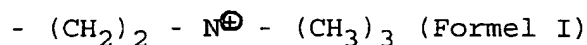
20

25

Patentansprüche

5 1. Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen
bzw. Schädigungen, hervorgerufen durch unzureichende
und/oder fehlende Sauerstoffversorgung, von Nebenwirkungen
10 von entzündungshemmenden Wirkstoffen und/oder zur Prophylaxe und/oder Therapie von Störungen des Energiestoffwechsels, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische
bzw. diätetische Produkt

15 a) mindestens eine Verbindung, die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel I enthält



20 b) und/oder S-Adenosylmethionin
aufweist.

2. Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung eine
25 natürliche, in aeroben Zellen vorhandene Verbindung ist.

3. Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung Betain, Acetylcholin, Cholin, Glycerophosphocholin,
30 Phosphatidylcholin, Lysophosphatidylcholin, Carnitin, Acylcarnitin, Sphingomyeline, Mischungen und/oder Derivate davon ist bzw. sind.

4. Pharmazeutisches Produkt, dadurch gekennzeichnet, daß
35 die Verbindung und/oder das S-Adenosylmethionin in dem pharmazeutischen Produkt in einer Konzentration zwischen 10 % und 90 %, bezogen auf das Gewicht des anwendungsfertigen Produktes, vorhanden ist.

5. Diätetisches Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung und/oder das S-Adenosylmethionin in dem diätetischen Produkt in einer
5 Konzentration zwischen 0,1 % und 80 %, bezogen auf das Gewicht des anwendungsfertigen Produktes, vorhanden ist.
6. Pharmazeutisches Produkt nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das pharmazeutische Produkt
10 neben der Verbindung und/oder dem S-Adenosylmethionin desweiteren mindestens einen nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff enthält.
7. Pharmazeutisches Produkt nach Anspruch 6, dadurch
15 gekennzeichnet, daß das Produkt als Verbindung eine Mischung aus Betain sowie mindestens einem Fettsäuresalz enthält.
8. Pharmazeutisches Produkt nach Anspruch 6, dadurch
20 gekennzeichnet, daß das Produkt als Verbindung mindestens ein Fettsäuresalz des Betains aufweist.
9. Pharmazeutisches Produkt nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Fettsäuresalz eine Kohlenstoffhauptkette mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen aufweist.
25
10. Pharmazeutisches Produkt nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Produkt als Fettsäuresalz des Betains eine Betainlaurat, ein Betainmyristat, ein
30 Betainpalmitat, ein Betainstearat, ein Betainoleat und/oder ein Betainlinolat vorhanden ist.
11. Pharmazeutisches Produkt nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Mischungsverhältnis des Fettsäuresalzes des Betains zum nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff zwischen 0,1:1 bis
35 5:1, vorzugsweise zwischen 0,5:1 bis 2:1, variiert.

12. Pharmazeutisches Produkt nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt als nicht-steroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin und/oder Piroxicam aufweist.

13. Pharmazeutisches Produkt nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Produkt als Fettsäuresalz des Betains Betainpalmitat und als nicht-steroidaler entzündungshemmender Wirkstoff Acetylsalicylsäure enthält.

14. Verwendung des pharmazeutischen Produktes nach einem der vorangehenden Ansprüche zur Prophylaxe und/oder Therapie von entzündlichen Krankheiten, Neurodegeneration des zentralen Nervensystems, osteoarthritischen Erkrankungen, zur Verhinderung der Blutplättchenaggregation und zur Behandlung von Schmerzen oder Fieber.

15. Verwendung des pharmazeutischen Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Prophylaxe und/oder Therapie von altersbedingter verminderter ATP-Produktion.

16. Verwendung des pharmazeutischen Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie 6 bis 15, wobei das pharmazeutische Produkt als Verbindung Betain, ein Fettsäuresalz des Betains, Acetylcholin, Cholin, Carnitin, Acylcarnitin, S-Adenosylmethionin, Mischungen oder Derivate davon enthält, in einer täglichen Dosis von 2 mg bis 30 mg pro kg Körpergewicht.

17. Verwendung des pharmazeutischen Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 4 sowie 6 bis 16, wobei das pharmazeutische Produkt als Verbindung Glycerophosphocholin, Phosphatidylcholin, Lysophosphatidylcholin, Sphingomyeline, Mischungen oder Derivate davon enthält, in einer täglichen Dosis von 8 mg bis 60 mg pro kg Körpergewicht.

18. Verwendung des diätetischen Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie 5 als Nahrungsergänzungsmittel.

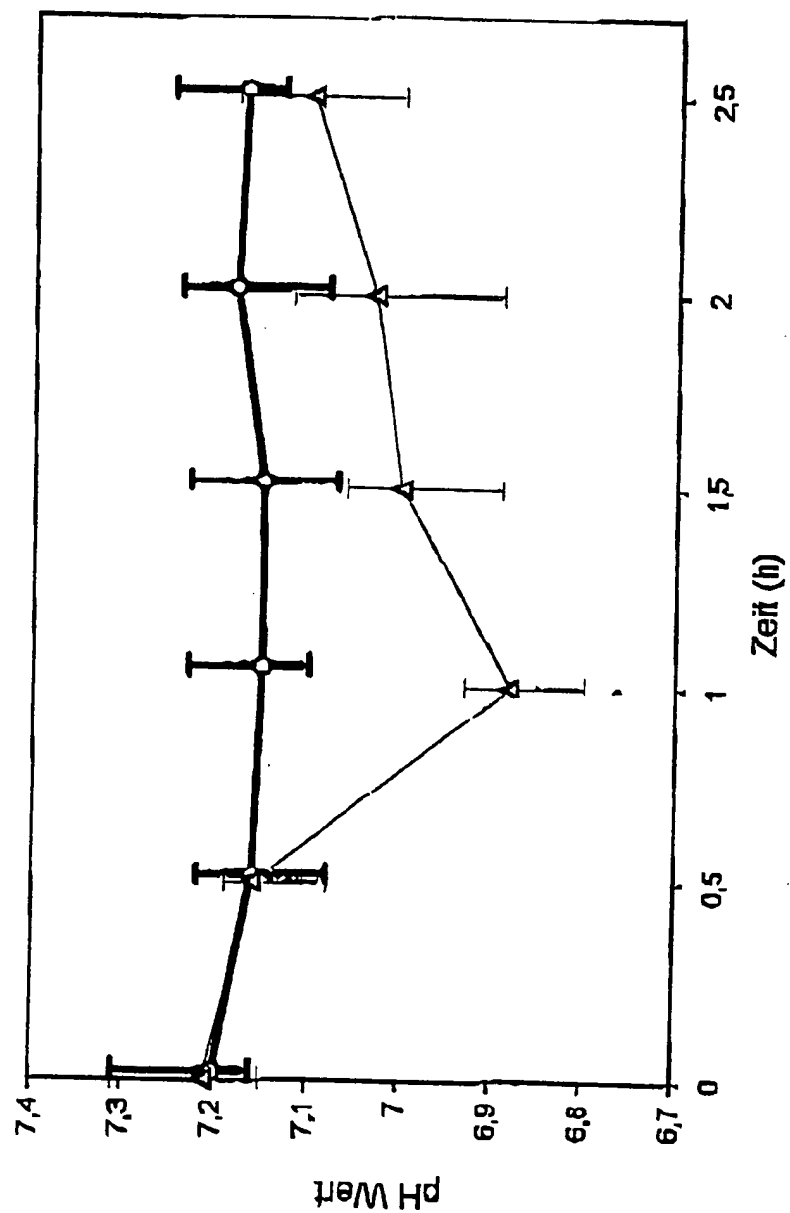
19. Verwendung des diätetischen Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie 5 und 18 als Nahrungsergänzungsmittel, wobei das diätetische Produkt als Verbindung Betain, ein Fettsäuresalz des Betains, Acetylcholin, Cholin, Carnitin, Acylcarnitin, S-Adenosylmethionin, Mischungen oder Derivate davon enthält, in einer täglichen Dosis von 2 mg bis 30 mg pro kg Körpergewicht.

20. Verwendung des diätetischen Produktes nach einem der Ansprüche 1 bis 3 sowie 5, 18 und 19 als Nahrungsergänzungsmittel, wobei das diätetische Produkt als Verbindung Glycerophosphocholin, Phosphatidylcholin, Lysophosphatidylcholin, Sphingomyeline, Mischungen oder Derivate davon enthält, in einer täglichen Dosis von 8 mg bis 60 mg pro kg Körpergewicht.

21. Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Verbindung eine Mischung aus lipophilen und hydrophilen Verbindungen ausgewählt wird, wobei die diesbezüglichen lipophilen und hydrophilen Verbindungen jeweils mindestens eine funktionelle Gruppe der vorstehend genannten Formel I aufweisen.

22. Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß als lipophile Verbindung Lysophosphatidylcholin und/oder Phosphatidylcholin und als hydrophile Verbindung Betain, Caritin, Glycerophosphocholin, Cholin und/oder Acetylcholin ausgewählt wird.

23. Pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt nach einem der Ansprüche 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß das Massenverhältnis der lipophilen Verbindung zur hydrophilen Verbindung zwischen 10:1 und 1:10 variiert.



○ vorbehandelt mit Carnitin/Betain

△ nicht vorbehandelt



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/12071 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 9. März 2000 (09.03.00)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02691 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 39 441.1</div> <div>29. August 1998 (29.08.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 39 443.8</div> <div>29. August 1998 (29.08.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>199 19 979.5</div> <div>30. April 1999 (30.04.99)</div> <div>DE</div> </div> (71)(72) Anmelder und Erfinder: GHYCZY, Miklos [DE/DE]; Im Rapsfeld 23, D-50933 Köln (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOROS, Mihaly [HU/HU]; Bolor Utca 10, H-6722 Szeged (HU). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02691 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 39 441.1</div> <div>29. August 1998 (29.08.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 39 443.8</div> <div>29. August 1998 (29.08.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>199 19 979.5</div> <div>30. April 1999 (30.04.99)</div> <div>DE</div> </div> (71)(72) Anmelder und Erfinder: GHYCZY, Miklos [DE/DE]; Im Rapsfeld 23, D-50933 Köln (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOROS, Mihaly [HU/HU]; Bolor Utca 10, H-6722 Szeged (HU). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/02691 (22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1999 (27.08.99) (30) Prioritätsdaten: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 39 441.1</div> <div>29. August 1998 (29.08.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>198 39 443.8</div> <div>29. August 1998 (29.08.98)</div> <div>DE</div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div>199 19 979.5</div> <div>30. April 1999 (30.04.99)</div> <div>DE</div> </div> (71)(72) Anmelder und Erfinder: GHYCZY, Miklos [DE/DE]; Im Rapsfeld 23, D-50933 Köln (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BOROS, Mihaly [HU/HU]; Bolor Utca 10, H-6722 Szeged (HU). (74) Anwalt: BEINES, Ulrich; Berger Dorfstrasse 35, D-41189 Mönchengladbach (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: PHARMACEUTICAL AND/OR DIET PRODUCT (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHES UND/ODER DIÄTETISCHES PRODUKT (57) Abstract <p>Disclosed is a pharmaceutical and/or diet product, especially for prophylaxis and/or therapy of diseases or disorders caused by insufficient and/or lack of oxygen supply, secondary effects of anti-inflammatory active substances and/or prophylaxis and/or therapy of disorders of the energy metabolism, wherein the pharmaceutical or diet product: a) contains at least one compound, having at least one functional group of the general formula (I): $-(CH_2)_2-N^{\oplus}-(CH_3)_3$, b) and/or having S-adenosyl methionine.</p> (57) Zusammenfassung <p>Es wird ein pharmazeutisches und/oder diätetisches Produkt, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Erkrankungen bzw. Schädigungen, hervorgerufen durch unzureichende und/oder fehlende Sauerstoffversorgung, von Nebenwirkungen von entzündungshemmenden Wirkstoffen und/oder zur Prophylaxe und/oder Therapie von Störungen des Energiestoffwechsels beschrieben, wobei das pharmazeutische bzw. diätetische Produkt a) mindestens eine Verbindung, die wenigstens eine funktionelle Gruppe der allgemeinen Formel (I): $-(CH_2)_2-N^{\oplus}-(CH_3)_3$ enthält, b) und/oder S-Adenosylmethionin aufweist.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						